



## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Huan-Cheng Chang et al. Art Unit : Unknown  
Serial No. : 10/726,071 Examiner : Unknown  
Filed : December 1, 2003  
Title : NANOPARTICLE ION DETECTION

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT UNDER 35 USC § 119**

Applicants hereby confirm their claim of priority under 35 USC § 119 from the following application:

Taiwan Application No. 92125852 filed September 19, 2003.

A certified copy of the application from which priority is claimed is submitted herewith.

No fee is believed due. Please apply any charges to deposit account 06-1050, referencing attorney docket 08919-109001.

Respectfully submitted,

Date: 4-27-04

Y. Rocky Tsao  
Y. Rocky Tsao  
Reg. No. 34,053

Fish & Richardson P.C.  
225 Franklin Street  
Boston, MA 02110-2804  
Telephone: (617) 542-5070  
Facsimile: (617) 542-8906

20850839.doc

**CERTIFICATE OF MAILING BY FIRST CLASS MAIL**

I hereby certify under 37 CFR §1.8(a) that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail with sufficient postage on the date indicated below and is addressed to the Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

April 27, 2004  
Date of Deposit  
Deborah R. Nast  
Signature

Deborah R. Nast  
Typed or Printed Name of Person Signing Certificate



# 中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，  
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this  
office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申 請 日：西元 2003 年 09 月 19 日  
Application Date

申 請 案 號：092125852  
Application No.

申 請 人：中央研究院  
Applicant(s)

局 長

Director General

蔡 練 生



發文日期：西元 2004 年 4 月 16 日  
Issue Date

發文字號：09320341000  
Serial No.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

※ 申請日期：

※IPC 分類：

**壹、發明名稱：**(中文/英文)

探測奈米粒子之方法及其裝置

Device of detecting nanoparticle and method of the same

**貳、申請人：**(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

中央研究院

Academia Sinica

代表人：(中文/英文) 李遠哲/ Lee, Yuan-Tseh

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市研究院路二段一二八號

國籍：(中文/英文) 中華民國 TW

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：( 中文/英文 )

1.張煥正 / Huan-Cheng Chang

2.彭文平 / Wen-Ping Peng

3.蔡 永 /Yong Cai

住居所地址：( 中文/英文 )

1.台北市長興街 85 巷 20 弄 5 號 4 樓

2.苗栗縣後龍鎮大庄里 12 鄰柳樹灣 125 之 3 號

3.河南省鄭州市伏牛南路 197 號 2-1-3

國 稷：( 中文/英文 )

1.中華民國 TW

2.中華民國 TW

3.中國大陸 CN

## 肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：2003年03月19日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：  
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 伍、中文發明摘要：

一種奈米質譜探測器，包括：一第一離子阱，依據帶電粒子之質/荷比，週期性地拋出該等粒子；一第二離子阱，接收自該第一離子阱拋出之粒子，並使粒子集中於該第二離子阱中心附近；以及一雷射光束，直接激發該第二離子阱中之粒子以誘導產生螢光，並以一光子探測器探測之，且被捕獲之粒子週期性地自該第二離子阱中被清除。一帶電粒子之質譜可藉比較被探測之光子數與該第一離子阱粒子之掃描電位或頻率值而獲得。

## 陸、英文發明摘要：

A mass spectrometry system includes a first ion trap that selectively ejects charged particles based on their mass-to-charge ratios. A second ion trap receives the particles ejected from the first ion trap, causing the particles to gather near the center of the second ion trap. A laser beam is directed towards the particles in the second ion trap to induce fluorescence, which is detected by the photon detector. Particles are periodically dumped from the second ion trap. A mass spectrum of the charged particles can be obtained by comparing the photon count with the particle ejection characteristics of the first ion trap.

## 柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（1）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

100~雙離子阱質譜系統；	102~第一離子阱；
104~第二離子阱；	106~光電倍增管；
108、114~環形電極；	110、112、116、118~帽電極；
120、122、124、128、130~洞；	
121~雷射光束；	126~樣品架；
136、140~鏡片；	138~Nd:YAG雷射；
142~第一離子阱驅動信號；	
144、180~功率放大器；	146、178~信號產生器；
148~掃描頻率信號；	150~電腦；
152~觸發信號；	
160~第二離子阱之內部空間；	
162~快速前置放大器；	
164~光子計數器；	176~第二離子阱驅動信號；
180~樣品；	242~絕緣層。

## 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種探測裝置，特別是有關於一種奈米粒子之探測裝置。

### 【先前技術】

質譜儀可用來決定組成固體、氣體或液體樣品之成份的種類及含量。質譜儀係利用離子的質/荷比(mass-to-charge ratio)進行分析與分離離子的工作，離子電荷代表離子的電荷數目，離子質量可以原子量單位(amu)或道爾吞(Dalton, Da)來表示。質譜儀中的一種四極離子阱質譜儀(quadrupole ion trap mass spectrometer, QITMS)可用來分析原子、分子與簇離子(cluster ions)的質量，一種典型的四極離子阱質譜儀具備有一環形電極(ring electrode)以及兩帽電極(end-cap electrodes)。操作上，施加一隨時間變化的電壓(time-varying voltage)於該環形電極與該等帽電極之間，以使該裝置產生一隨時間變化之電場來侷限離子於一限定區域內。藉頻率或隨時間變化之電壓振幅的變化，離子阱會依據離子之質/荷比週期性地拋出該等離子。

雷射誘導的螢光可被用來探測螢光分子(例如染色分子)或被螢光分子標記之粒子的存在，例如，一雷射光束直接照射侷限在一離子阱中的離子，以誘導產生螢光(fluorescence)，而一光探測器用來探測從離子發射出的光子數。

### 【發明內容】

有鑑於此，本發明之目的在於提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：依據帶電粒子之質/荷比週期性地自一第一離子阱中拋出該等粒子；一第二離子阱接收自該第一離子阱拋

出之粒子，並侷限該粒子於該第二離子阱中；直接對該第二離子阱中之粒子照射一雷射光束；以及探測該第二離子阱中之粒子所誘發出之螢光。

本發明另提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：自一第一離子阱中週期性地拋出帶電粒子；一第二離子阱接收自該第一離子阱拋出之粒子；以及探測該第二離子阱中之粒子所誘發出之螢光。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

該第一離子阱係依據粒子之質/荷比拋出帶電粒子。

本方法包括直接照射一雷射光源於一固體、液體或膠體之樣品，以脫附並電離該樣品中之粒子，而產生帶電粒子提供予該第一離子阱。

本方法包括使用電噴灑離子化(electrospray ionization)技術，以產生帶電粒子提供予該第一離子阱。

本方法包括直接照射一雷射光源於該第二離子阱中之粒子，以誘導粒子產生螢光。

本方法包括週期性地移除該第二離子阱中全部之粒子。

探測光源之方法係包括使用一光電倍增管(photomultiplier tube)，以探測自粒子拋出之光子數目。

該光電倍增管係冷卻至一低於攝氏零度之溫度。

該光電倍增管係於一閘週期(gate period)計算光子數，並產生一計數值。

全部粒子於該間隔週期(dwell time)，自該第二離子阱中被移除。

本方法包括以螢光染色分子標記帶電粒子。

以螢光染色分子標記帶電粒子係包括多於一種型態之螢光染色分子標記帶電粒子。

本方法包括產生一以一特定型態染色分子標記之粒子之質譜。

本方法包括控制一施加於該第二離子阱之交流電壓信號 (alternating voltage signal)，以使該第二離子阱接收之粒子之阻慢時間 (damping time) 低於 200 毫秒。

本方法包括施加一交流電壓信號於該第二離子阱，使產生一震盪電磁場 (oscillating electric field)，以局限粒子於該第二離子阱中。

本方法包括週期性地關閉該交流電壓信號，以移除該第二離子阱中之所有粒子，以及施加一直流電壓以清除於閘時間 (gate time) 內被計數之粒子。

粒子係為螢光染色粒子。

粒子係包含螢光染色分子。

粒子係包含生物分子。

該第二離子阱接收之粒子，其質/荷比高於  $10^6$ 。

本發明另提供一種探測奈米粒子之裝置，包括：一第一離子阱，接收粒子並依據其質/荷比週期性地自該第一離子阱中拋出；一第二離子阱，接收自該第一離子阱拋出之粒子；以及一探測器，探測自該第二離子阱中之粒子所誘發之螢光。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

本裝置包括一信號產生器，產生一隨時間變化之電壓信號，當施加於該第二離子阱時，於該第二離子阱中產生一震盪電磁場，使自該第一離子阱拋出之粒子，在進入該第二離子阱後被減速，並被侷限於該第二離子阱中之位能最低處，即該阱之中間位置。

該第一離子阱係包括一四極離子阱 (quadrupole ion trap)。

該第一離子阱係設定為週期性地拋出尺寸介於 10~100 奈

米之離子。

該第一離子阱係設定為週期性地拋出質/荷比高於  $10^6$  之粒子。

該第二離子阱係包括一四極離子阱。

該探測器係包括一螢光探測器。

本裝置包括一雷射產生器，產生一直接照射該第二離子阱中粒子之雷射光束。

本裝置包括一第一信號產生器，產生一施加於該第一離子阱以於該第一離子阱中產生一震盪電磁場之隨時間變化之第一信號。

該第一信號產生器於一量測循環期間掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率之一第一頻率至一第二頻率，使該第一離子阱依據粒子之質/荷比週期性地拋出粒子。

該第一信號產生器掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率，使頻率變化與時間呈一線性關係。

該第一信號產生器掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率，使頻率變化與時間呈一非線性關係，遂於該量測循環期間，自該第一離子阱中拋出之粒子，其質/荷比與時間呈一線性關係。

本裝置包括一第二信號產生器，產生一施加於該第二離子阱以於該第二離子阱中產生一震盪電磁場之隨時間變化之第二信號。

本裝置包括一提供粒子之離子供應源。

該離子供應源係包括一含粒子之基質。

該第一離子阱係與該第二離子阱接合，使自該第一離子阱拋出之粒子被該第二離子阱捕獲。

本發明另提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：使用一第二離子阱以降低週期性來自一第一離子阱拋出之帶電

粒子之速度；以及探測一藉一雷射光源誘導而發射自帶電粒子之螢光(fluorescence)。

本發明另提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：施加一第一交流電壓信號於一包含帶電粒子之第一離子阱；掃描該交流電壓信號頻率之一第一頻率至一第二頻率，以週期性地拋出帶電粒子；施加一第二交流電壓信號於一第二離子阱以捕捉自該第一離子阱拋出之帶電粒子；以及依據一與該第一交流電壓信號頻率之預定關係掃描該第二交流電壓信號之頻率，使該第二離子阱接收之粒子侷限於該第二離子阱中。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

掃描該第二交流電壓信號頻率係使該第二離子阱之阱參數( $q_z$ )維持不變，此有關於該第二離子阱所接收之粒子。

該阱參數( $q_z$ )係與該第二交流電壓信號振幅呈正比，而與該第二交流電壓信號頻率次方呈反比。

本方法包括週期性地降低該第二交流電壓信號之振幅，以拋出該第二離子阱中之粒子。

本發明另提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：施加一控制信號於一第一離子阱，以使該第一離子阱依據離子之質/荷比週期性地拋出離子；使用一第二離子阱收集自該第一離子阱拋出之離子；探測該第二離子阱中離子所發射之螢光，以產生一探測信號；以及連結該探測信號與控制信號，以決定一該第一離子阱中離子之質譜。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

本方法包括對一基質直接照射一雷射光，脫附電離該奈米生物樣品，以於該第一離子阱中產生離子。

本方法包括直接照射一雷射光於該第二離子阱中之離子，以誘導產生螢光。

本方法包括調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使該第二離子阱於至少一特定時間週期捕獲自該第一離子阱拋出之離子，並探測自該第二離子阱中離子所發射之螢光。

本方法包括調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使該第二離子阱捕獲自該第一離子阱拋出具有一特定範圍質/荷比之離子。

本方法包括週期性地自該第二離子阱中拋出離子。

本方法包括產生一自該第二離子阱中離子發射之螢光信號，離子後續自第二離子阱清出。

本發明另提供一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：一第二離子阱接收依據一質/荷比週期性地自第一離子阱拋出之離子，且藉一雷射誘導使離子發射螢光；以及調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使離子至少於一特定時間週期侷限在該第二離子阱中，並探測自該第二離子阱中離子所發射之雷射誘導螢光(laser-induced fluorescence)。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

離子係為螢光物質或為包含螢光分子之物質。

本發明另提供一種探測奈米粒子之裝置，包括：一第二離子阱，接收依據一質/荷比週期性地自第一離子阱拋出之離子；一雷射產生器，產生一直接照射於該第二離子阱中帶電粒子之雷射光束；一光探測器，探測自該第二離子阱中粒子所發射之螢光；以及一電路，產生一施加於該第二離子阱之控制電壓，使該第二離子阱於選擇時間清出粒子，該粒子之清出至少間隔一特定時間週期，以使該光探測器探測粒子所發射之螢光。

上述以及本發明之其他方法，可包括下列一或數個特徵。

該第二離子阱係包括一具有兩帽電極之四極離子阱。

本裝置包括一信號產生器，產生一施加於該第一離子阱之一第二控制電壓，該第二控制電壓具有一掃描一第一頻率至一第二頻率之頻率，以週期性地拋出帶電粒子。

為讓本發明之上述目的、特徵及優點能更明顯易懂，下文特舉一較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

### 【實施方式】

#### 實施例

##### 雙離子阱質譜儀

請參閱第 1 圖與 2 圖。一雙離子阱質譜系統 100 包括一依據螢光帶電粒子之質/荷比而週期性地拋出該等粒子的第一離子阱 102；一第二離子阱 104，收集並減緩該等拋出粒子的速度，且集中該等粒子於第二離子阱中心附近；一雷射光束 150，直接照射第二離子阱 104 中離子以誘導產生螢光，並藉一光電倍增管 106 探測之。帶電粒子於預定的時間間隔週期性地自第二離子阱 104 中清出，遂在每一間時間探測到的螢光強度，大體與一具有特定質/荷比的粒子數目呈正比。比較藉光電倍增管 106 於一量測週期探測到的螢光強度與第一離子阱 102 於該量測週期的離子拋出時間，經轉換後即可得到一第二離子阱 104 所收集之粒子的質譜。

第一離子阱 102 與第二離子阱 104 係設置於一真空腔室 132 內，第一離子阱 102 可為，例如，一雙曲面之四極離子阱包括一環形電極 108、一第一帽電極 110 與一第二帽電極 112，環形電極 108 具有兩彼此正相對位置的洞 120 與 122。

雙離子阱質譜儀 100 可用來量測具有大範圍尺寸的粒子，包括尺寸大於 10 奈米的粒子、質量大於  $10^6$  道爾吞的粒子、以

及質/荷比大於  $10^6$  的粒子。該等帶電粒子本身可為螢光物質或被螢光染色分子標記的物質。

在一實施例中，利用基質輔助雷射脫附電離(matrix-assisted laser desorption and ionization, MALDI)技術於第一離子阱 102 中產生帶電粒子。一樣品 180 置於一不鏽鋼樣品架 126 表面上，該樣品可為一包含被分析粒子的基質。一雷射光束 121 射入洞 120，於通過第一離子阱 102 後穿過洞 122，使粒子發生脫附與電離反應。

施加一包含一頻率  $f_1$  與一電壓振幅  $V_{ac,1}$  之第一阱驅動信號 142 於環形電極 108 上，兩端帽電極 110、112 則接地，以侷限帶電粒子於第一離子阱 102 中。第一阱驅動信號 142 經由一信號產生器 146 產生並經由一功率放大器 144 放大。信號產生器 146 掃描的頻率範圍，係依據待分析粒子的質/荷比而定。

一電腦 150 輸送一觸發信號 152 觸發信號產生器 146，使開始進行一頻率掃描，當頻率  $f_1$  從例如一較高頻率掃描至一較低頻率(如 60 千赫茲至 500 赫茲)時，具特定質/荷比粒子的移動，會開始變得不穩定且粒子會從第一離子阱 102 末端帽電極 112 的洞 124 拋出。若第一離子阱 102 的阱參數與電壓振幅  $V_{ac,1}$  為定值，則從第一離子阱拋出之離子的質/荷比與頻率  $f_1$  呈一函數關係。

類似於第一離子阱 102，第二離子阱 104 可為，例如，一雙曲面之四極離子阱包括一環形電極 114、一第一帽電極 116 與一第二帽電極 118，第一帽電極 116 設有一容許第一離子阱 102 拋出的離子進入第二離子阱 104 的洞 128。一包含一頻率  $f_2$  與一電壓振幅  $V_{ac,2}$  的第二阱驅動信號 176 施加於環形電極 114 上，帽電極 116、118 則接地。

第二阱驅動信號 176 經由一信號產生器 178 產生並經由一

功率放大器 180 放大，信號產生器 178 可由電腦 150 控制。透過第二阱驅動信號其頻率與電壓振幅的選擇，從第一離子阱 102 拋出的離子可被侷限在第二離子阱 104 中。

一無單位的參數，稱”阱參數”( $q_z$ )，可被用來描述於一離子阱內一帶電粒子的運動。

$$q_z \propto \frac{V_{ac}}{(m/z)r_0^2\Omega^2} \quad (第 1 式)$$

其中  $m$  為粒子質量， $z$  為粒子電荷， $V_{ac}$  為阱驅動信號的電壓振幅， $r_0$  為環形保護蓋電極的半徑， $\Omega$  為阱驅動信號的頻率。當  $q_z$  值大於 0.908 時，離子變的不穩定且會從離子阱中拋出。

第二離子阱 104 捕獲由外部射入之帶電粒子(可為原子或分子粒子)的效率係依據進入該第二離子阱 104 中粒子的  $q_z$  值，當一從第一離子阱 102 拋出的粒子被第二離子阱 104 捕獲時，第一離子阱 102 拋出粒子所被估算的阱參數  $q_{eject,1}$  大體與侷限在第二離子阱 104 中之粒子所被估算的阱參數  $q_{z,2}$  不同，當第一與第二離子阱的單位(例如  $r_0$  等)均相同，根據第 1 式， $q_{z,2}$  與  $q_{eject,1}$  的關係可被描述如下：

$$q_z \approx q_{eject,1} \frac{\Omega_1^2 V_{ac,2}}{\Omega_2^2 V_{ac,1}} \quad (第 2 式)$$

其中  $\Omega_1$ ( $\Omega_2$ )與  $V_{ac,1}$ ( $V_{ac,2}$ )係分別為第一離子阱 102(第二離子阱 104)的阱驅動頻率與電壓，由於設定第一與第二離子阱的阱驅動頻率與電壓，使  $q_{z,2}$  值小於 0.908，因此，從第一離子阱 102 拋出的大量粒子可進入且被捕捉在第二離子阱 104 中。

當第一驅動電壓信號掃描一頻率範圍時， $q_{z,2}$  值會隨之改變，而維持  $q_{z,2}$  值在掃描範圍內不變的方法在於，掃描第一離子阱頻率的同時，也掃描第二離子阱的頻率，則可使  $q_{z,2}$  的值保持

不變，上述方法可藉電腦 150 同步控制第一與第二離子阱的掃描頻率而達成。例如，在  $V_{ac,1}$  等於  $V_{ac,2}$ 、同步掃描且掃描頻率比維持在  $\Omega_2/\Omega_1$  為 3 的情況下，則在掃描過程中可得  $q_{z,2}$  值為 0.1。

為探測在第二離子阱 104 中的帶電粒子，使一雷射光束 150 通過環形電極 114 的洞 152 直接照射具有高密度粒子分佈的第二離子阱 104 中心，由於粒子(或粒子上的螢光分子)被雷射光束 150 激發，遂發射螢光通過末端帽電極 118 的洞 130，並繼續藉一鏡片系統 136 聚焦，隨後由光電倍增管 106 探測之。代表探測光子數目的信號經由一快速前放大器(fast pre-amplifier)162 放大並藉一光子計數器 164 完成計數，光子計數器 164 的計數值於後續步驟中傳送至電腦 150。

### 阻慢與清除

於第二離子阱 104 的空間 160 中充滿緩衝氣體以減緩入射粒子的速度並侷限其在第二離子阱 104 的中心區域，使聚焦之雷射光束 150 可照射其上。粒子穿過洞 128 進入第二離子阱 104 至停滯在第二離子阱 104 中心區域的時間稱為”阻慢時間”，降低阻慢時間可增加信號的雜訊比(signal-to-noise)與解析度(resolution)。

第二離子阱 104 會週期性地丟出(或清除)帶電粒子，遂使藉光子計數器 164 量測而得的計數值大體與第二離子阱 104 內的粒子數成一比例。為了清出粒子，暫時關閉第二阱驅動信號 176，而施加一直流清除信號(DC dumping signal)181 於末端帽電極 118 上，以誘導帶電粒子從第二離子阱 104 的洞 130 清出，直流清除信號的極性變化係依據帶電粒子的極性而定，如果粒子帶正電荷，則直流清除信號為負電壓，反之亦然，此外，如果粒子沒有週期性地被拋出，稍早進入阱 104 中的粒子會持續

放射出光子，造成重複計數。

光子計數器 164 在一”閘時間(gate time)”中計數由光電倍增管 106 探測得到的光子數，隨後在一”間隔時間(dwell time)”中歸零重新計數。由於第二離子阱 104 的操作設定，使清除第二離子阱 104 中粒子的步驟，在間隔時間內同時發生。連結一特定時間(依計數值決定)中的螢光強度與阱驅動信號頻率，可決定在該時間中不同質/荷比的粒子特性，第 4A 至 7B 圖係揭示上述方法所得到的質譜。

一特定型態粒子光譜的閘時間與間隔時間的時間長度係如下決定。第二離子阱 104 中粒子的阻慢時間，係先由掃描第一阱驅動信號 142 的頻率以拋出待分析粒子來決定，之後，計數藉光電倍增管 106 探測所得的光子數，在一短時間內(稱”上升時間”)計數值會快速上升，隨後再緩慢下降。該上升時間即代表粒子的阻慢時間，因許多粒子被電場侷限在第二離子阱 104 中心附近，使螢光強度增強。當大部分粒子聚於阱 104 中心附近時，螢光強度會有極高的峰值。

阻慢時間另受分子-粒子碰撞(例如在第二離子阱中，帶電粒子與緩衝氣體分子之間的碰撞)的影響，此外，阻慢時間亦受空間中電荷分佈的影響，即由於帶電粒子間的電荷排斥，使在侷限較多數目的帶電粒子於阱 104 中心附近的時間，會較侷限較少量帶電粒子的時間為長。降低阱驅動電壓會造成阻慢時間的增加，因當阱驅動電壓下降時，粒子的運動擴大，故須花費較長的時間被侷限在中心附近。既然短的阻慢時間為較佳的選擇，則應當對第二離子阱 104 施予一更大的阱驅動電壓，然如第 2 式所示， $V_{ac,2}$  不可選擇太高，否則會使  $q_{z,2}$  值高於 0.908，而造成第二離子阱 104 中粒子的不穩定。由此，第一與第二離子阱驅動信號的電壓振幅與頻率須選擇使  $q_{z,2}$  值保持低於 0.908

的數值。

請參閱第 3 圖，一圖 170 係系統 100 中不同信號隨時間的變化圖，圖 224 係顯示觸發信號 152 的波型，圖 226 係顯示掃描頻率信號 148 的波型，圖 172 係顯示直流清除信號的波型，其包含週期電壓脈衝(periodic voltage pulses)232，圖 234 係第二阱驅動信號 176 的開啟-關閉時間圖，圖 236 係顯示來自雷射誘導螢光光子的計數，其中”高點”238 係表示從第二離子阱 104 中粒子之螢光開始由光子計數器 164 計數，而”低點”240 係表示計數器已重新歸零並無計數，圖 178 係顯示光子計數器 164 的計數值，可藉此建構一帶電粒子的質譜圖。

在時間  $t_1$  時，觸發信號 152 送出，以觸發產生掃描頻率信號 148，直流清除信號 172 位於低點 220，第二阱驅動信號 174 被開啟 222。粒子於此環境下累積在第二離子阱 104 內，並由光子計數器 164 開始計數 222 來自雷射誘導螢光的光子。

在時間  $t_2$  時( $t_1 \sim t_2$  為光子計數器 164 的閘時間)，第二阱驅動信號 176 關閉，而開啟直流清除信號 172，此導致帶電粒子從第二離子阱 104 清出，其中直流清除信號的正或負係依據帶電粒子的極性而變。

在時間  $t_3$  時( $t_2 \sim t_3$  為光子計數器 164 的間隔時間)，直流清除信號 172 關閉，而開啟第二阱驅動信號 176，使帶電粒子開始累積在第二離子阱 104。

在時間  $t_4$  時( $t_3 \sim t_4$  為光子計數器 164 的閘時間)，第二阱驅動信號關閉，而開啟直流清除信號，此導致帶電粒子開始從第二離子阱 104 中被清除。

在時間  $t_1$  至  $t_2$  期間，累積在第二離子阱 104 中的帶電粒子具有藉掃描頻率信號 148 決定的質/荷比。光子計數器 164 在時間  $t_2$  所產生的計數值，大體符合具有與時間  $t_1$  與  $t_2$  之平均

頻率呈函數關係的荷/質比的帶電粒子數。

在時間  $t_3$  時，之前於時間  $t_1$  至  $t_2$  在第二離子阱 104 中所累積的帶電粒子幾乎已被清除，因此，光子計數器 164 在時間  $t_4$  所產生的計數值，大體符合具有與時間  $t_3$  與  $t_4$  之平均頻率呈函數關係的荷/質比的帶電粒子數。

根據上述方法，從第一阱驅動信號 142 的一較高頻率 228 掃描至一較低頻率 230 以週期性地從第一離子阱 102 中拋出帶電粒子之後，利用光子計數器 164 於每一閘時間終點所計數之光子數，可建構一帶電粒子的質譜圖，如圖 178 所示。

### 雙離子阱質譜系統之實作

在一實施例中，第一阱 102 與第二阱 104 係為 R. M. Jordan Company, Grass Valley, California 的 Paul 阵，第一與第二離子阱的  $r_0$  為 10 毫米， $z_0$  為 7.07 毫米，其中  $r_0$  為環形電極 108 的半徑， $z_0$  為兩帽電極 110、112 中心距離的一半。第一與第二離子阱係以一厚度為 2 毫米、具有一半徑 30 毫米環形孔的鐵氟龍絕緣層 (Teflon insulator) 242 隔離。每一離子阱係有六個鑽洞 (兩個在帽電極上，四個在環形電極上)，以作為帶電粒子與 MALDI 雷射光束 121 的導入、探針雷射光束 150 的射入/出以及螢光的收集，位於第一離子阱 102 上的洞的半徑為 3.1 毫米，位於第二離子阱 104 的帽電極與環形電極的洞的半徑分別為 3.1 與 3.8 毫米。

一底部機械幫浦 (未顯示) 用來排除真空腔室 132 內之壓力，使其降至一低於 1 毫托的基礎壓力，另氮氣以大體 5.0 毫托的穩態壓力 (steady-state pressure) 導入腔室 132 中。

雷射光束 121 係為一 5 毫焦耳/脈衝 (能量)、355 奈米 (波長) 的脈衝雷射，產生自一三倍頻率 (frequency-tripled) 的 Nd:YAG

雷射 138(model Surelite<sup>TM</sup>, from Continuum, Santa Clara, California)。雷射光束 121 係藉一焦距為 0.5 米長的鏡片 140 聚焦，以形成一半徑大體 1 毫米的聚光點於樣品 180 上。信號產生器 146 為 model DS345 Function & Arbitrary Waveform Generator(from Standard Research System, Sunnyvale, California)，且藉電腦 150 上的資料獲取程式(data acquisition program, Labview, from National Instruments, Austin, Texas)控制。

雷射光束 134 的工作能量為 400~600 毫瓦，波長為 488 奈米，產生自一氬氣離子雷射 154(model Innova 90C, from Coherent Inc., Santa Clara, California)。雷射光束 150 係藉一焦距為 1 米長的鏡片 156 聚焦，續通過擋光板(light baffles)158 與第二離子阱 104 環形電極 114 的洞 152，而形成一大體 200 微米的聚光點於該阱中心。從帶電粒子射出之螢光藉具有光圈值(F number)3 與焦距 38 毫米長的鏡片系統 136 聚焦。光電倍增管 106 係為一熱電致冷(thermoelectrically cooled)之光電倍增管(model R943-02, from Hamamatsu Corporation, Bridgewater, New Jersey)。光子計數器 164 為 model SR400(from Stanford Research System)。

待分析粒子係為懸浮於水中並以黃-綠螢光標記的聚苯乙烯球(polystyrene beads, FluoSpheres, from Molecular Probes, Eugene, Oregon)，根據一量測結果，聚苯乙烯球的尺寸為  $27 \pm 4$  奈米，另一量測結果，聚苯乙烯球的尺寸為  $110 \pm 8$  奈米，其中 27 奈米與 110 奈米球係分別包含 180 與 7400 的螢光染色分子數，該等聚苯乙烯球的吸收波長為 490 奈米，放射波長為 515 奈米，量子效率(quantum yield)為 30%。

為製備 MALDI 的樣品，懸浮粒子以去離子水稀釋，得到

—  $10^{13}$  粒子/立方厘米等級的濃度。等體積的樣品、基質與一溶解 3-羥基尿嘧啶甲酸，其乙 (acetone nitride) 與水之體積比為 70:30 的飽合溶液共同混合並置於樣品架 126 表面上，樣品架 126 設於環形電極 108 上並嵌入第一離子阱之上環形電極的洞中。

第一與第二離子阱內的空間均充滿壓力為 50 毫托的氮氣緩衝氣體，第一離子阱 102 內的氮氣緩衝氣體協助捕獲由 MALDI 產生的帶電粒子，而在第二離子阱 104 內的氮氣緩衝氣體則協助捕獲由第一離子阱 102 拋出的粒子。

一電子倍增器 (channeltron) 用來校正第一離子阱 102，該電子倍增器之操作電壓為 -2350 伏特。一偏角板 (deflection plate) 加上 -350 伏特電壓，以增加探測效率。

為獲得尺寸 27 奈米的聚乙烯粒子質譜，第一離子阱 102 係藉掃描 6 千赫茲至 500 赫茲的阱驅動頻率 ( $\Omega/2\pi$ ) 操作於一軸向質量選擇之不穩定模式 (axial mass-selective instability mode)，其電壓振幅 ( $V_{ac,1}$ ) 維持 200 伏特。該頻率掃描模式避免了在高壓緩衝氣體存在下，於三個電極間產生的電弧放電現象。

在得到 27 奈米的聚乙烯粒子質譜前，已量測第二離子阱 104 中 27 奈米粒子的阻慢時間。第一阱驅動信號頻率 ( $\Omega/2\pi$ ) 係 200 毫秒內從 6 千赫茲掃描至 0.5 千赫茲，以拋出 27 奈米粒子。光電倍增管 106 探測之螢光信號係顯示於圖 4A 與 4B。

在圖 4A 中，電壓振幅  $V_{ac,1}$  為 160 伏特，緩衝氣體壓力為 50 毫托，上升時間  $\tau_d$  為 0.2 秒。在圖 4B 中，電壓振幅  $V_{ac,1}$  改為 60 伏特，緩衝氣體壓力為 50 毫托，則上升時間  $\tau_d$  為 0.5 秒。根據上述結果，一 200 毫秒計數光子的閘時間係選作為 27 奈米聚乙烯粒子之閘門計數週期時間。

清除時間係為 2 毫秒，直流清除信號為 -100 伏特，以上條

件足以使帶電粒子從第二離子阱 104 清出並避免粒子累積。

第 5A 圖係顯示一 27 奈米聚苯乙烯球的單掃描(single-scan)質譜 200，其平均分子量為 6.5 百萬道爾吞，質/荷比分佈的範圍從  $2 \times 10^6$  至  $9 \times 10^6$  不等。

第 5B 圖係顯示一累積十次單掃描結果的質譜 202，質譜 202 的信號輪廓係較質譜 200 為平滑。質譜 202 的最主要特徵係為質/荷比集中分佈在大體  $6.5 \times 10^6$ ，主要為單電荷粒子的貢獻。根據之前 1 微米粒子的量測，質譜利用 0.95 的拋出點  $q_{eject,1}$  (非 0.908) 作修正。

在 5A 與 5B 圖中，第二阱驅動信號 176 有一 6.0 千赫茲的固定頻率 ( $\Omega_2/2\pi$ )。

第 5C 圖亦顯示一累積十次單掃描結果的質譜 204，由於質譜 204 中第二阱驅動信號 176 頻率 ( $\Omega_2/2\pi$ ) 的掃描與第一阱驅動信號 142 同時進行，遂  $\Omega_2/2\pi$  與  $\Omega_1/2\pi$  相等為 6.0 千赫茲，且使阱參數 ( $q_{z,2}$ ) 固定為 0.1。比較質譜 204 與質譜 202 發現，質譜 204 的特徵係探測範圍移轉至較低質/荷比的區域，此表示動態捕獲條件 (例如掃描變動第二離子阱驅動信號的頻率) 較靜態捕獲條件 (例如固定第二離子阱驅動信號的頻率) 有更多雙電荷粒子被第二離子阱 104 捕獲。

第 6A 圖係顯示一藉掃描 1.0 千赫茲至 0.2 千赫茲之第一阱驅動信號頻率 ( $\Omega_1/2\pi$ ) 而獲得的 110 奈米粒子的單掃描質譜 210，其中  $V_{ac,1}$  為 200 伏特。該阱驅動信號使第一離子阱 102 所拋出之粒子其質/荷比被限定在  $48 \times 10^6$  至  $1200 \times 10^6$  的範圍。110 奈米螢光珠的平均質量為 440 百萬道爾吞，質量分佈為 350~543 百萬道爾吞，尺寸間差異為  $\pm 8$  奈米。此處顯示攜帶 1 至 6 個電荷

的粒子其質/荷比範圍介於 $(350\sim 543)*10^6$ 至 $(58\sim 91)*10^6$ 之間。

第 6B 圖係顯示一累積十次單掃描結果的質譜 212，質譜 212 的特徵係來自多電荷粒子。比較質譜 212 與質譜 204(第 5C 圖)發現，110 奈米粒子所攜帶的電荷數大體為 27 奈米粒子的兩倍。

此處評估藉 MALDI 產生且滯於第一離子阱 102 的粒子，大體有 10% 會依軸向質量選擇拋出模式進入第二離子阱 104，原因係(1)第一離子阱 102 的兩帽電極拋出等量的粒子。(2)第一離子阱 102 至第二離子阱 104 的傳送過程中，部分拋出粒子會發生遺失的現象。(3)由於相差(phase mismatch)的產生，部分拋出粒子無法被第二離子阱 104 捕獲。因此，例如一開始在第一離子阱 102 中有 1000 個帶電粒子，則利用雷射誘導螢光法在第二離子阱 104 掃描整個頻率範圍後會有 100 個粒子被探測到。由於 5A~6B 圖中量測的粒子均屬質量與電荷數差異不大的粒子，遂如一低粒子密度會出現分離效果較佳的峰(如 214、216)，如第 6A 圖所示。

第 6A 圖中峰形尖細且分離效果較佳的特徵(如 214、216)可能由於 110 奈米的粒子其每一粒子包含大體 7400 融光染色分子數所致，而能輕易地被探測。亦有可能粒子被 10 個或更少的螢光分子標記，利用上述方法探測。因任何尺寸大小的粒子均可被染色分子標記，遂雙離子阱質譜系統 100 可具有一寬廣的質譜分析範圍。

雙四極離子阱質譜系統 100 可進行對生物巨分子或生物粒子的質量分析，例如，系統 100 用於探測由 Molecular Probes 公司製作被螢光標記的 IgG(goat anti-mouse antibody)。每一 IgG 被平均 6.2 個 Alexa Fluor 488 的螢光分子(質量為 643 道爾吞)標記，總質量大體為 150 千道爾吞，Alexa Fluor 488 染料的光

譜其最大的吸收與放射光的波長分別為 497 奈米以及 518 奈米。27 奈米聚苯乙烯珠所使用的雷射與光收集系統係相同用於量測被染色標記的 IgG 分子質譜。

量測 IgG 時，閘時間選擇為 20 毫秒，施加於第二離子阱 104 外帽電極的直流清除信號為 200 伏特。一單頻率掃描係於 11 秒內得到 500 個資料點數據。Sinapinic acid 係作為雷射脫附/電離的基質。

第 7 圖係顯示一螢光 IgG 分子的質譜圖，該質譜圖係藉掃描 30 千赫茲至 5 千赫茲的第一離子阱 102 驅動頻率( $\Omega/2\pi$ )所獲得， $V_{ac,1}$  為 200 伏特，且第二離子阱 104 操作於一動態捕獲模式(例如第二離子阱驅動信號 176 的頻率與第一離子阱驅動信號 142 的頻率同時掃描)。

一質譜解析度(mass resolution)( $m/\Delta m = 5$ )可藉累積十次掃描質/荷比為  $1.5 \times 10^5$  的單電荷 IgG 分子的數據，雜訊比大於 10 的情況下而獲得。

雙離子阱光譜系統 100 可用來分析生物巨粒子如病毒或其他複雜的生物分子結合體，由於染色標記已經常用於生命科學的研究，遂上述方法相當具有實用性。之前的質譜分析，染色標記的範圍須藉光探測連接於生物粒子的染色分子數量來加以定量(決定每一粒子上染色分子的質量)，而系統 100 則具有粒子、甚至巨分子不須攜帶多電荷即可探測的優點。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此項技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。其他實施例依專利範圍記載如下。

第一離子阱 102 中的離子可藉電噴灑離子化。第 5A~7 的質譜圖係在一低電壓(200 伏特)下線性掃描第一阱驅動頻率所獲得，可避免高壓(50 毫托)氮緩衝氣體存在時，電極發生電弧放電的現象。而藉電腦 150 軟體控制頻率的非線性掃描，可得到一線性質譜圖。

在一實施例中，第一離子阱 102 在質量選擇的不穩定模式操作下，係藉一施加橫跨於兩帽電極的輔助交流電壓掃描阱驅動電壓的振幅。一功能不同的幫浦區係設置於第一與第二離子阱之間，一氮氣脈衝施加在第一離子阱以便於儲存第一離子阱 102 中的粒子，而再第二離子阱 104 中保持一穩流的氮緩衝氣體，則是為阻慢粒子的目的。

質譜儀 100 藉使用  $F/1$  光學鏡頭系統以增加光收集效率來增加探測的靈敏度，而靈敏度可進一步藉使用一更大開口的捕獲裝置以降低背景雷射光的散射程度加以提升。一藍光雷射二極體(blue diode laser)或一高能量的 LED(波長  $\lambda$  為 473 奈米)可代替氬離子雷射為一光源，以降低成本。特定產品的染色標定技術(sample-specific dye-labeling technique)可藉雷射二極體輔助的多色螢光光譜(multicolor fluorescence spectroscopy)鑑別不同樣品中的奈米粒子。

### 【圖式簡單說明】

第 1 圖與第 2 圖係根據本發明之一實施例，一雙離子阱質譜系統之示意圖。

第 3 圖係根據本發明之一實施例，不同信號隨時間之變化圖。

第 4A 圖至 7 圖係根據本發明之一實施例，粒子之質譜圖。

### 【符號說明】

100~雙離子阱質譜系統；

102~第一離子阱；

104~第二離子阱；

106~光電倍增管；

108、114~環形電極；

110、112、116、118~帽電極；

120、122、124、128、130、152~洞；

121、134、150~雷射光束；

126~樣品架；

132~腔室；

136、140、156~鏡片；

138~Nd:YAG 雷射；

142~第一離子阱驅動信號；

144、180~功率放大器；

146、178~信號產生器；

148~掃描頻率信號；

150~電腦；

152~觸發信號；

154~氰離子雷射；

- 158~擋光板；  
160~第二離子阱之內部空間；  
162~快速前置放大器；  
164~光子計數器；  
170~第3圖；  
172~直流清除信號之波型圖；  
176~第二離子阱驅動信號；  
178~光子計數器之計數值圖；  
180~樣品；  
181~直流清除信號；  
200~27奈米聚苯乙烯球之單掃描質譜；  
202~累積十次200之質譜；  
204~累積十次200之質譜(探測低質/荷比之區域)；  
210~110奈米聚苯乙烯球之單次掃描質譜；  
212~累積十次210之質譜；  
214、216~峰；  
220~直流清除信號之低點；  
222~第二離子阱驅動信號開啟；  
224~觸發信號之波型圖；  
226~掃描頻率之波型圖；  
228~掃描頻率信號之高頻率；  
230~掃描頻率信號之低頻率；  
232~週期電壓脈衝；  
234~第二離子阱驅動信號之開啟-關閉圖；  
236~雷射誘導螢光之光子計數圖；  
238~雷射誘導螢光之光子計數高點；  
240~雷射誘導螢光之光子計數低點；

242~絕緣層。



## 拾、申請專利範圍：

1. 一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：

週期性地自一第一離子阱 (ion trap) 拋出帶電粒子；

於一第二離子阱接收自該第一離子阱拋出之該帶電粒子；  
以及

探測自該第二離子阱中該帶電粒子所被誘發之螢光。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第一離子阱係依據該帶電粒子之質/荷比 (mass-to-charge ratio) 拋出該粒子。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括直接照射一雷射光源於一固體、液體或膠體之樣品，以脫附並電離該樣品中之該粒子，而產生該帶電粒子於該第一離子阱中。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中更包括使用電噴灑離子化 (electrospray ionization) 技術以產生該帶電粒子並提供該帶電粒子至該第一離子阱。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括利用光離子化 (photo-ionization) 技術以產生該帶電粒子並提供該帶電粒子於該第一離子阱中。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括直接照射一雷射光源於該第二離子阱中之該粒子，以誘導該粒子產生螢光 (fluorescence)。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括週期性地移除該第二離子阱中至少一部分之粒子。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該探測光源之步驟係包括使用一光電倍增管 (photomultiplier tube)，以計算自該粒子拋出之光子數目。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該光電倍增管係冷卻至一低於攝氏零度之溫度。

10. 如申請專利範圍第 8 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該光電倍增管係於一閘週期(gate period)計算光子數並產生一計數值。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之探測奈米粒子之方法，其中於該間隔週期，移除該第二離子阱中至少一部分之粒子。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中更包括以螢光染色分子標記該帶電粒子。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之探測奈米粒子之方法，其中係包括以多於一種之螢光染色分子標記該帶電粒子。

14. 如申請專利範圍第 12 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括產生一以一特定種類染色分子標記之該粒子之質譜。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括控制一施加於該第二離子阱之交流電壓信號(alternating voltage signal)，以使該第二離子阱接收該粒子之阻慢時間(damping time)低於 200 毫秒。

16. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括施加一交流電壓信號於該第二離子阱，以產生一震盪電磁場(oscillating electromagnetic field)侷限該粒子於該第二離子阱中。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括週期性地關閉該交流電壓信號，以移除該第二離子阱中之所有粒子。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該粒子係為螢光粒子。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其

中該粒子係包含螢光染色分子。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該粒子係包含生物分子。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第二離子阱所接收之至少一部分之粒子，其質/荷比高於  $10^6$ 。

22. 一種探測奈米粒子之裝置，包括：

一第一離子阱，接收粒子並依據其質/荷比，週期性地自該第一離子阱拋出該粒子；

一第二離子阱，接收自該第一離子阱拋出之該粒子；以及

一探測器，探測自該第二離子阱中該粒子所發射之光源。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，更包括一信號產生器，產生一隨時間變化之電壓信號，當施加於該第二離子阱時，於該第二離子阱中產生一震盪電磁場，使自該第一離子阱拋出之該粒子，在進入該第二離子阱後減速。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該第一離子阱係包括一四極離子阱(quadrupole ion trap)。

25. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該第一離子阱係設定為週期性地拋出尺寸介於 10~100 奈米之離子。

26. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該第一離子阱係設定為週期性地拋出質/荷比高於  $10^6$  之粒子。

27. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該第二離子阱亦包括一四極離子阱。

28. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該探測器係包括一螢光探測器。

29. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該粒子係為螢光粒子。

30. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該粒子係包含螢光染色分子。

31. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括一雷射產生器，產生一直接照射於該第二離子阱中該粒子之雷射光束。

32. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括一第一信號產生器，產生一施加於該第一離子阱以於該第一離子阱中產生一震盪電磁場之隨時間變化之正弦函數信號。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第一信號產生器於一量測循環期間掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率之一第一頻率至一第二頻率，使該第一離子阱依據該粒子之質/荷比週期性地拋出該粒子。

34. 如申請專利範圍第 33 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第一信號產生器掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率，使頻率變化與時間呈一線性關係。

35. 如申請專利範圍第 33 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第一信號產生器掃描該隨時間變化之第一電壓信號頻率，使頻率變化與時間呈一非線性關係，遂於該量測循環期間，自該第一離子阱拋出之該粒子，其質/荷比與時間呈一線性關係。

36. 如申請專利範圍第 32 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括一第二信號產生器，產生一施加於該第二離子阱以於該第二離子阱中產生一震盪電磁場之隨時間變化之正弦函數信號。

37. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括一提供該粒子之離子供應源。

38. 如申請專利範圍第 37 項所述之探測奈米粒子之方法，其

中該離子供應源係包括一含粒子之基質。

39. 如申請專利範圍第 22 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該第一離子阱係與該第二離子阱接合，使自該第一離子阱拋出之該粒子被該第二離子阱捕獲。

40. 一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：

使用一第二離子阱以降低週期性地自一第一離子阱拋出之帶電粒子之速度；以及

探測一藉一雷射光源誘導而發射自該帶電粒子之螢光 (fluorescence)。

41. 一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：

施加一第一交流電壓信號於包含帶電粒子之一第一離子阱中；

自該交流電壓信號頻率之一第一頻率掃描至一第二頻率，以週期性地拋出該帶電粒子；

施加一第二交流電壓信號於一接收自該第一離子阱拋出之該帶電粒子之第二離子阱；以及

依據一與該第一交流電壓信號頻率之預定關係掃描該第二交流電壓信號之頻率，使該第二離子阱接收之該粒子侷限於該第二離子阱中。

42. 如申請專利範圍第 41 項所述之探測奈米粒子之方法，其中掃描該第二交流電壓信號頻率係使該第二離子阱之阱參數 ( $q_z$ ) 維持不變，此有關於該第二離子阱所接收之該粒子。

43. 如申請專利範圍第 42 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該阱參數 ( $q_z$ ) 係與該第二交流電壓信號振幅呈正比，而與該第二交流電壓信號頻率次方呈反比。

44. 如申請專利範圍第 41 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括週期性地降低該第二交流電壓信號之振幅，以清出該第二

離子阱中之該粒子。

45. 一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：

施加一控制信號於一第一離子阱，以使該第一離子阱依據離子之質/荷比週期性地拋出該離子；

使用一第二離子阱收集自該第一離子阱拋出之該離子；

探測該第二離子阱中該離子所被激發之螢光，以產生一探測信號；以及

連結該探測信號與該控制信號，以決定一該第一離子阱中該離子之質譜。

46. 如申請專利範圍第 45 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括對一基質直接照射一雷射光，誘導脫附與電離反應之發生，以於該第一離子阱中產生該離子。

47. 如申請專利範圍第 45 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括直接照射一雷射光於該第二離子阱中之該離子，以誘導產生螢光。

48. 如申請專利範圍第 45 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使該第二離子阱於至少一特定時間週期捕獲自該第一離子阱拋出之該離子，並探測自該第二離子阱中該離子所被激發之螢光。

49. 如申請專利範圍第 45 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使該第二離子阱捕獲自該第一離子阱拋出具有一特定質/荷比範圍之該離子。

50. 如申請專利範圍第 45 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括週期性地自該第二離子阱中清出該離子。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之探測奈米粒子之方法，更包括產生一自該第二離子阱中該離子發射之光源量之信號，該

離子後續自第二離子阱清出。

52. 一種探測奈米粒子之方法，包括下列步驟：

一 第二離子阱接收自一第一離子阱依據一質/荷比週期性地拋出之離子，且藉一雷射誘導使離子發射螢光；以及

調整該第二離子阱之參數以符合該第一離子阱之參數，使該離子至少於一特定時間週期內停留在該第二離子阱中，並探測自該第二離子阱中該離子所發射之雷射誘導螢光 (laser-induced fluorescence)。

53. 如申請專利範圍第 52 項所述之探測奈米粒子之方法，其中該離子係為螢光物質或為包含螢光分子之物質。

54. 一種探測奈米粒子之裝置，包括：

一 第二離子阱，接收自一第一離子阱依據一質/荷比週期性地拋出之離子；

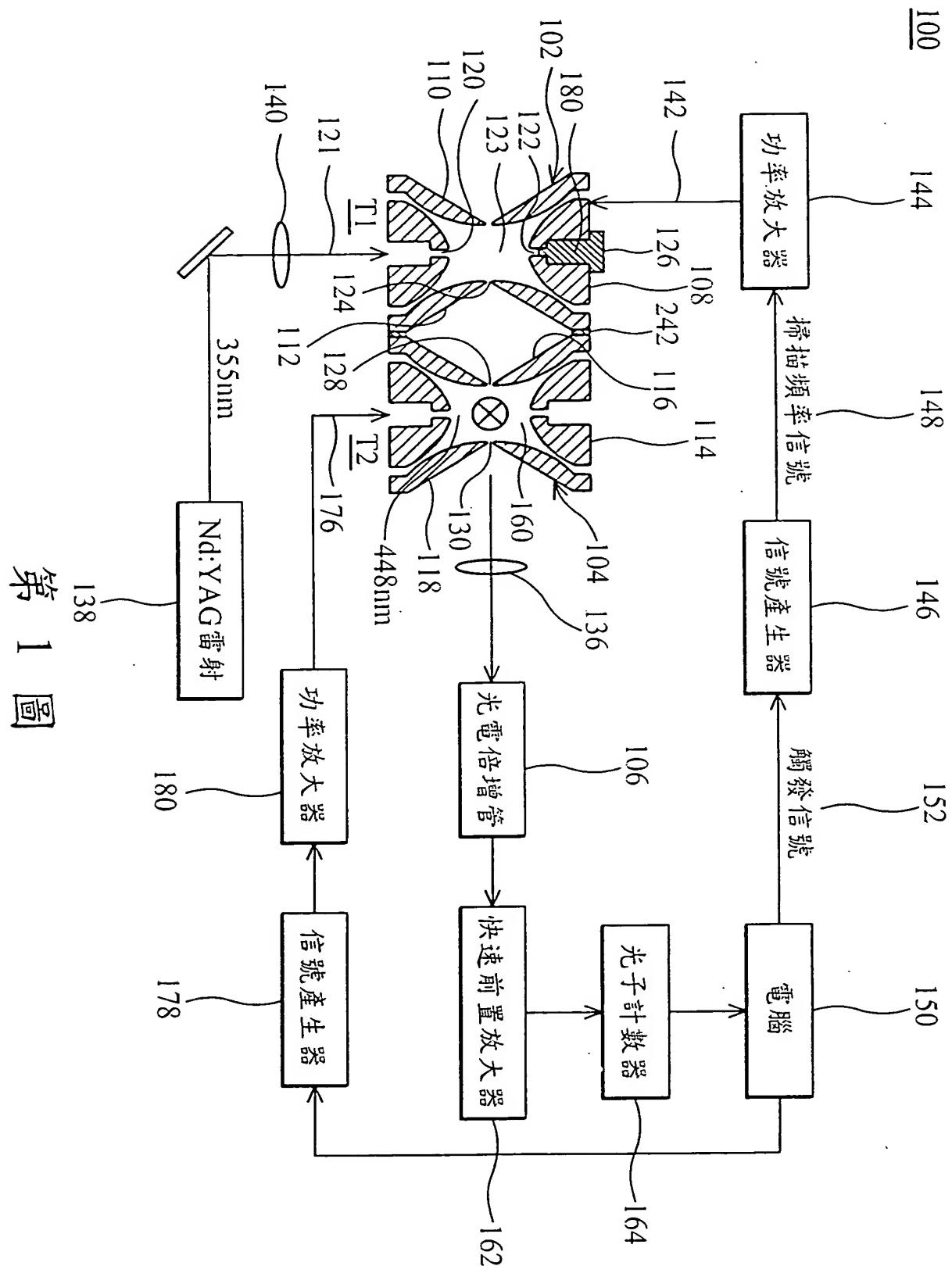
一 雷射產生器，產生一直接照射於該第二離子阱中該帶電粒子之雷射光束；

一 光探測器，探測自該第二離子阱中該粒子發射之光源；以及

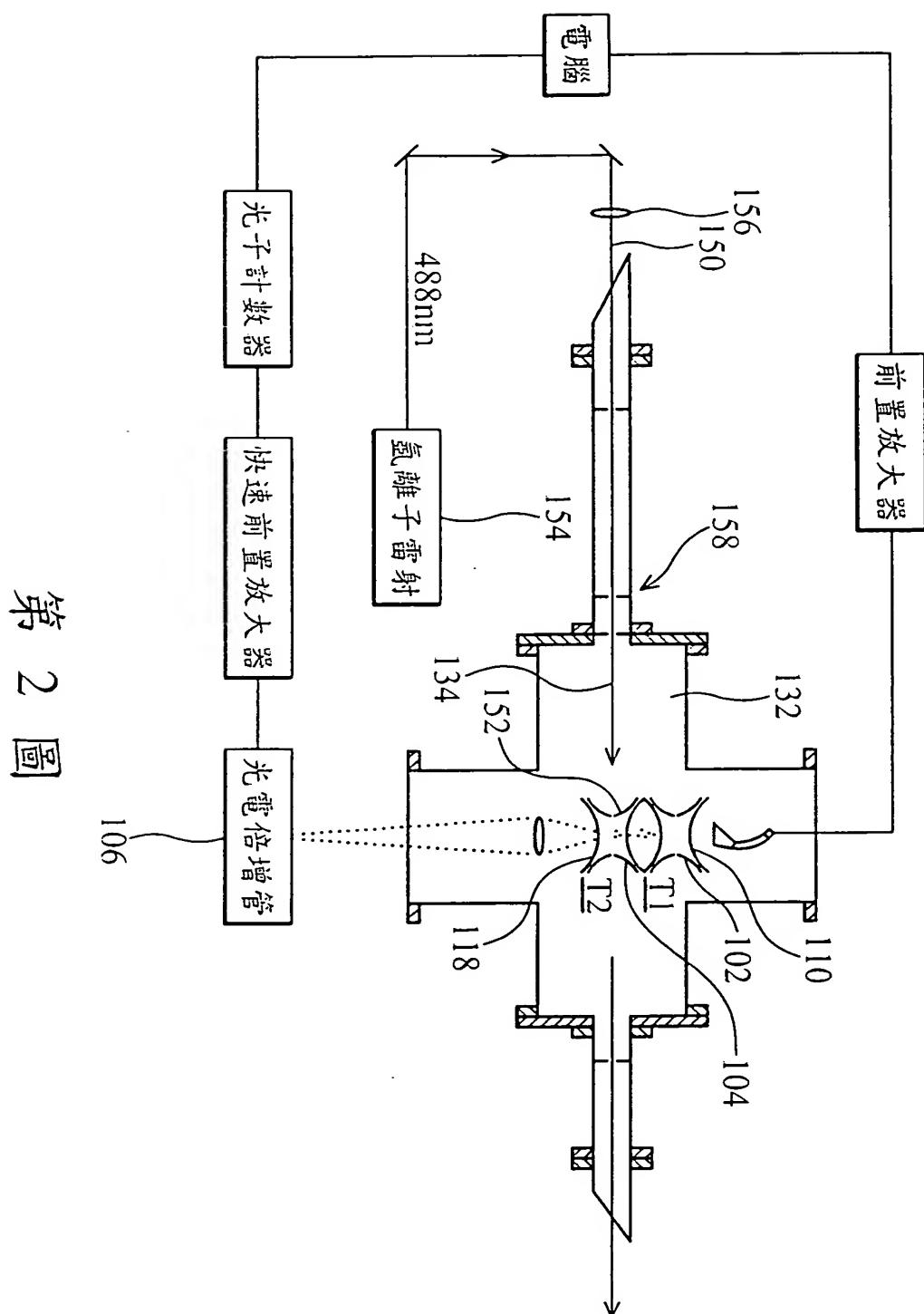
一 電路，產生一施加於該第二離子阱之控制電壓，使該第二離子阱於選擇時間清出該粒子，該粒子之拋出至少間隔一特定時間週期，以使該光探測器探測該粒子所發射之螢光。

55. 如申請專利範圍第 54 項所述之探測奈米粒子之裝置，其中該第二離子阱係包括一具有兩帽電極 (end-cap) 之四極離子阱。

56. 如申請專利範圍第 54 項所述之探測奈米粒子之裝置，更包括一信號產生器，產生一施加於該第一離子阱之一第二控制電壓，以週期性地拋出該帶電粒子，該第二控制電壓具有一自一第一頻率掃描至一第二頻率之頻率。

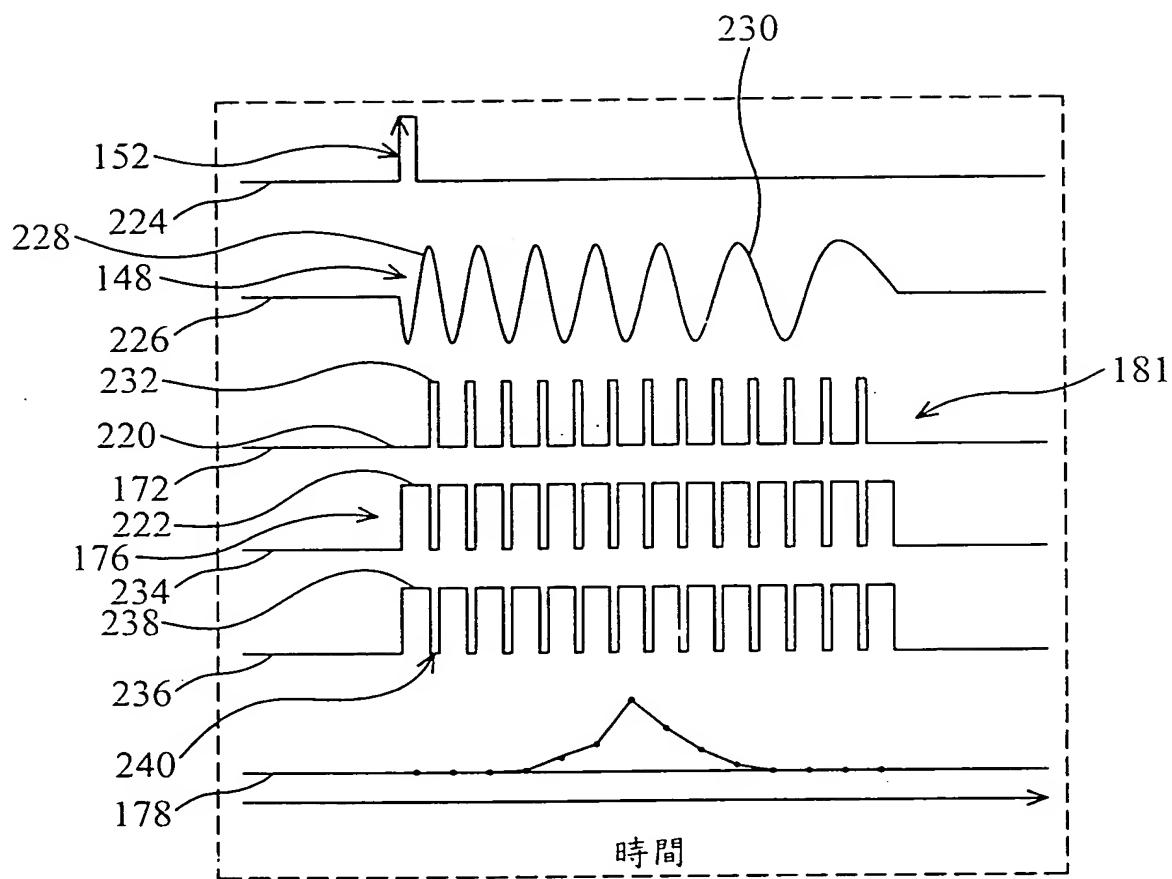


第 1 圖

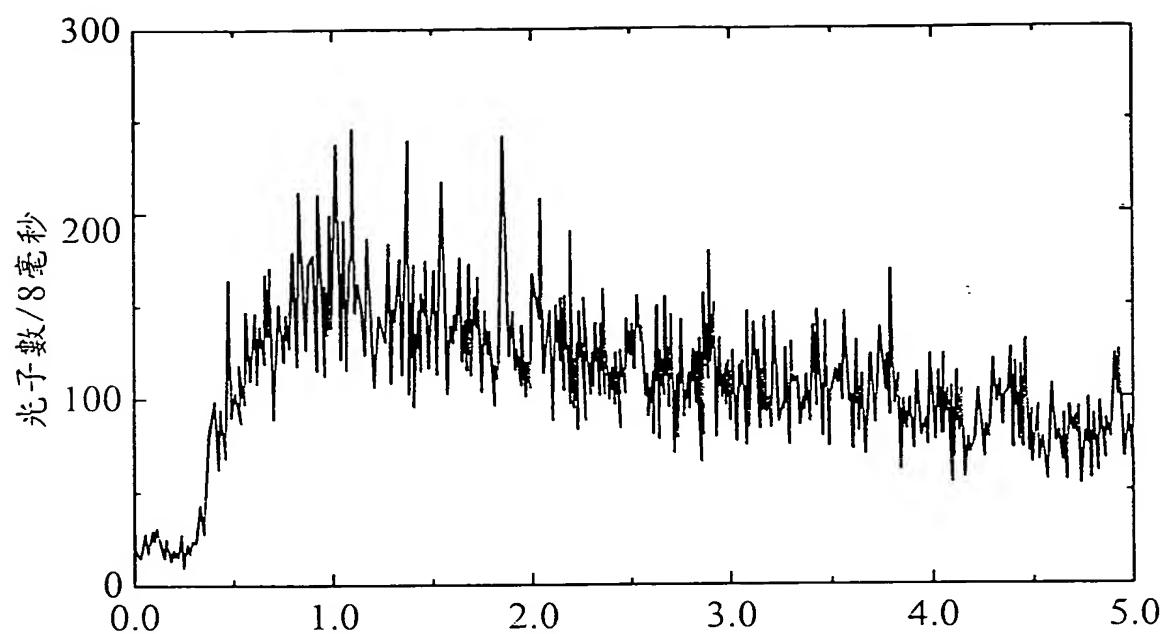


第 2 圖

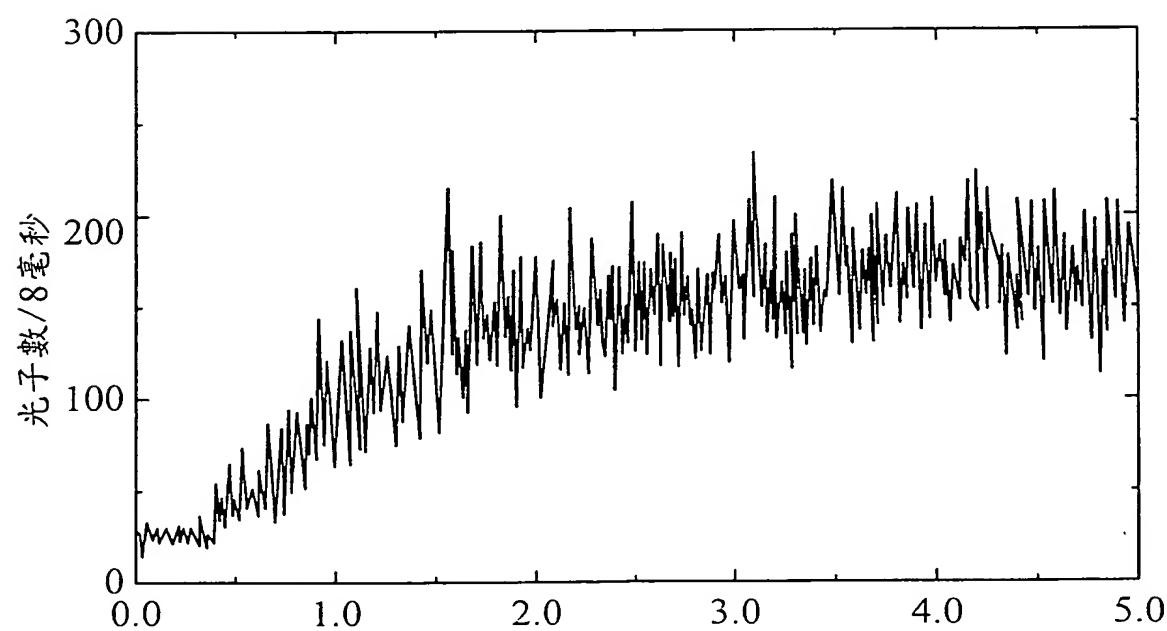
170



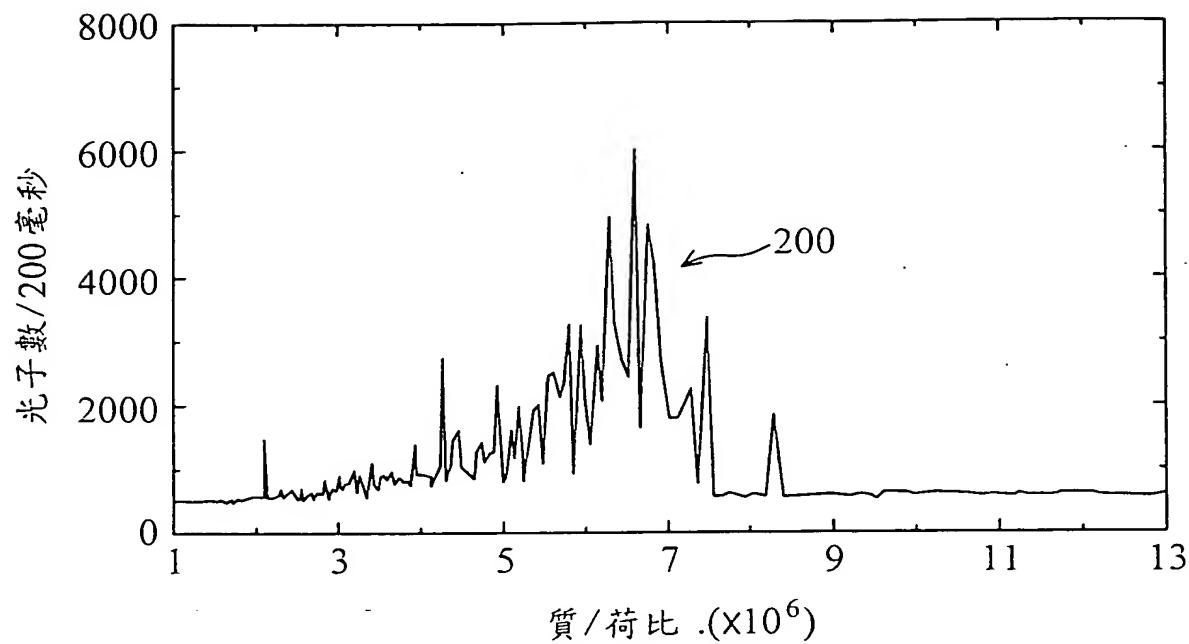
第 3 圖



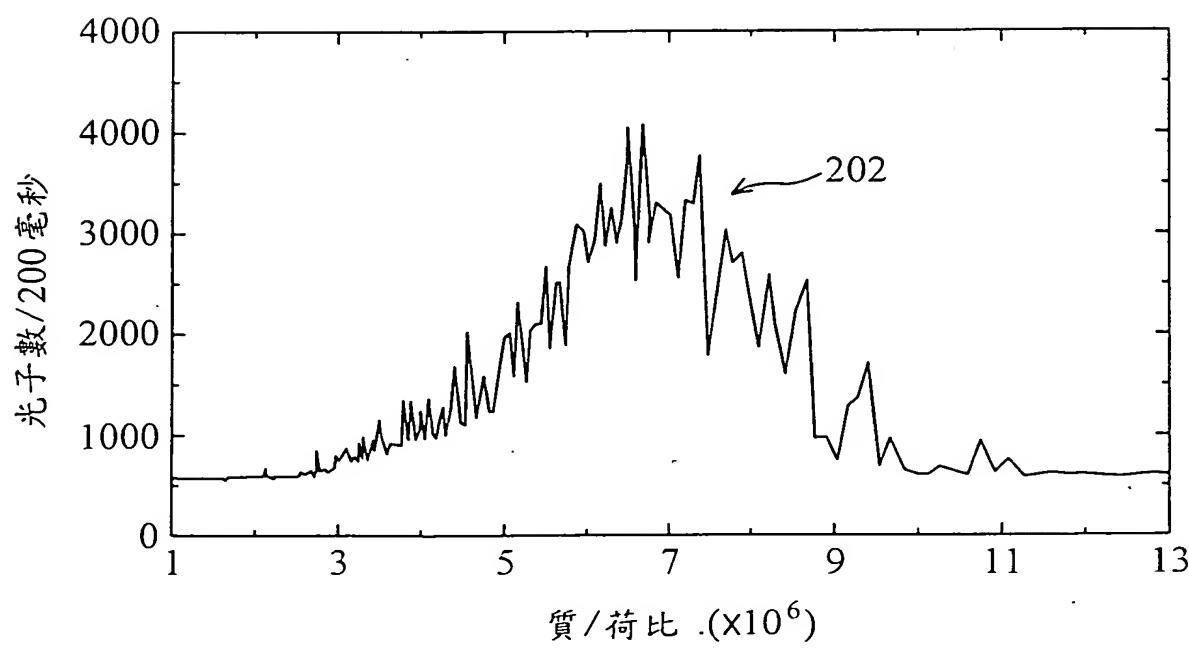
第 4A 圖



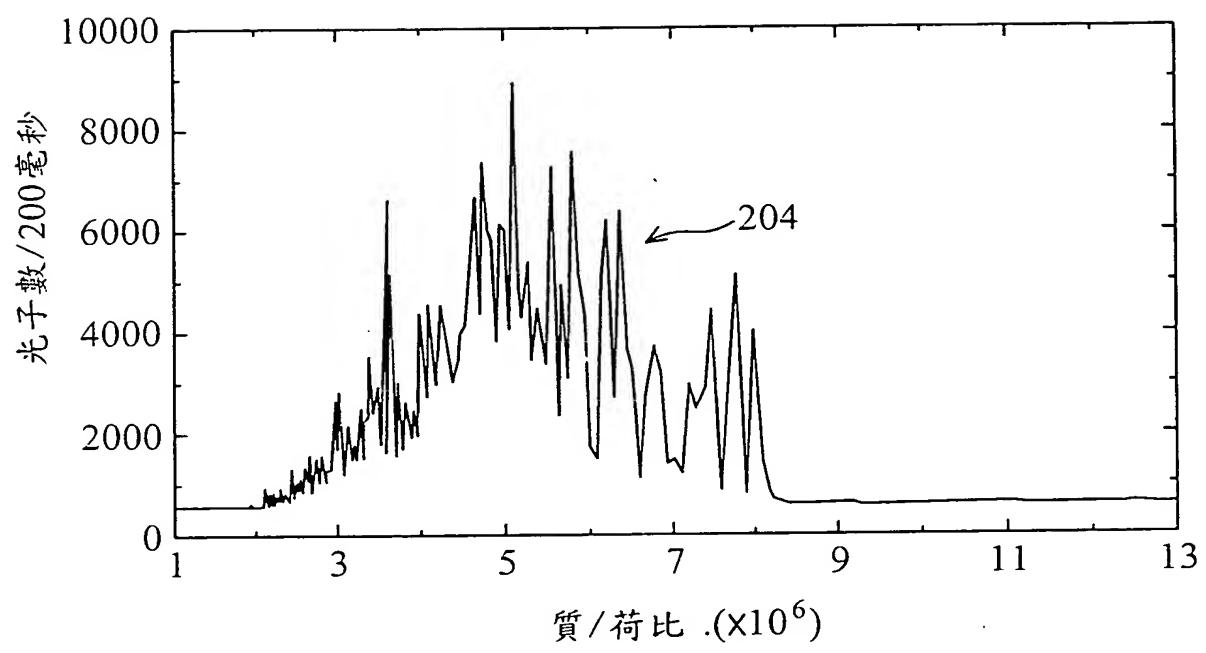
第 4B 圖



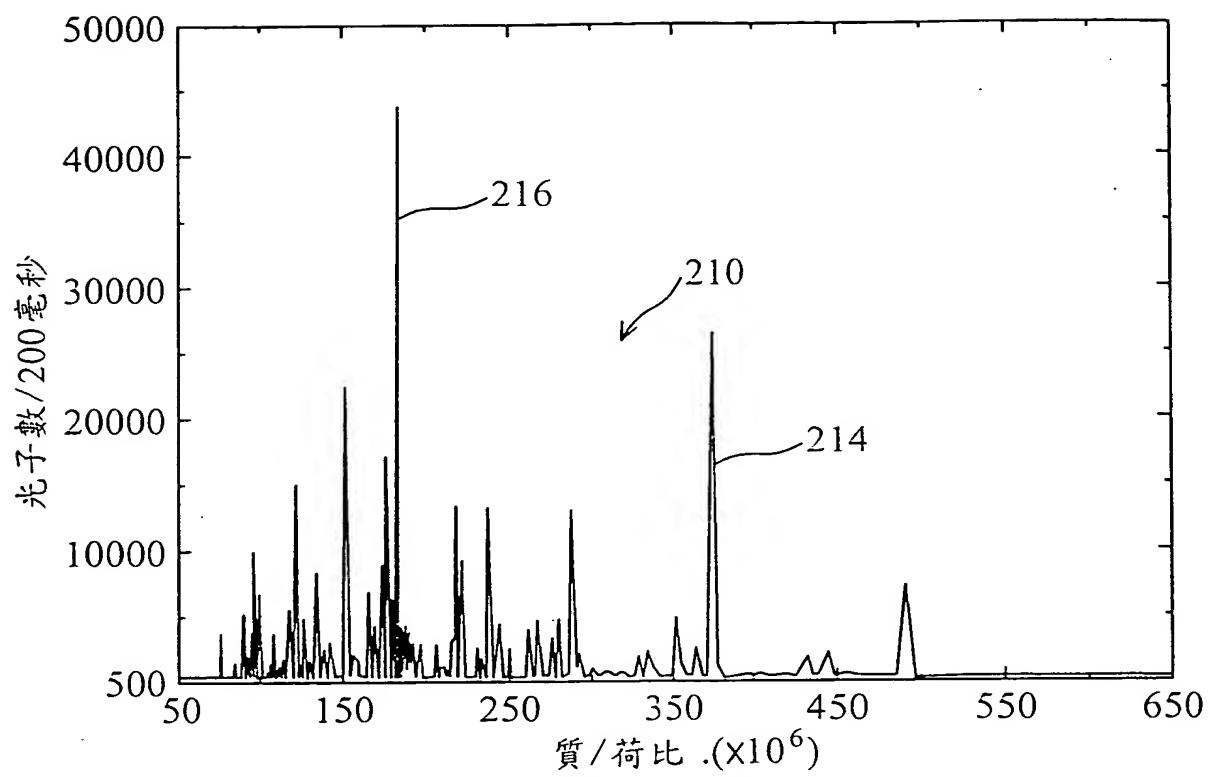
第 5A 圖



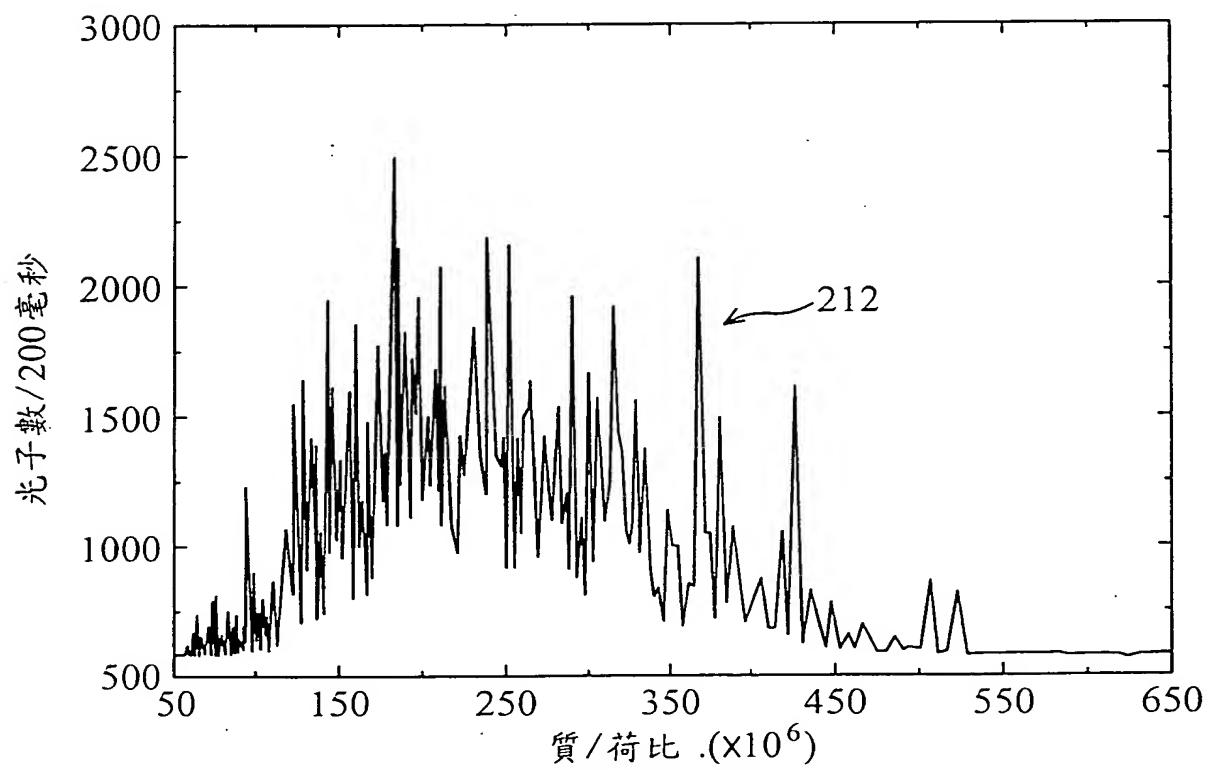
第 5B 圖



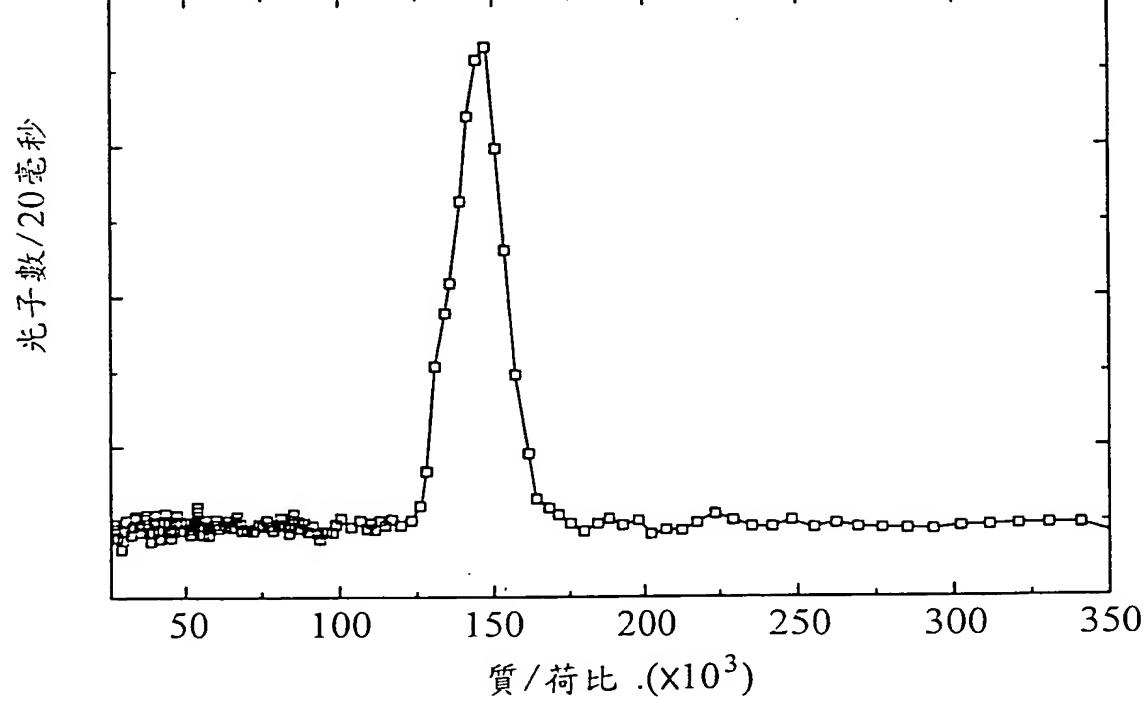
第 5C 圖



第 6A 圖



第 6B 圖



第 7 圖